

## IMUNOGLOBULINE INTRAVENOASE ÎN MANAGEMENTUL PEMFIGUSULUI VULGAR - PREZENTARE DE CAZ

### INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN THE MANAGEMENT OF PEMPHIGUS VULGARIS - CASE PRESENTATION

DANIELA JUGĂNARU\*, ANDA NĂSTASE\*, DUMITRIȚA-LENUȚA NICHITEAN\*, ADINA-CRISTINA AGHEORGHIESEI\*, LAURA GHEUCĂ SOLOVĂSTRU\*, \*\*

#### Rezumat

*Pemfigus vulgar (PV) reprezintă o boală potențial fatală, autoimună, cu localizare intraepitelial, caracterizată clinic prin bule flasce și eroziuni ale pielii și mucoaselor, iar histologic prin acantoliză. Scopul principal în tratamentul PV este controlul bolii, prevenirea recidivelor și evitarea reacțiilor adverse asociate utilizării prelungite a corticosteroizilor sistemici (CS) și a agenților imunosupresivi [1]. Până în prezent, CS rămân standardul de aur și prima opțiune terapeutică în PV, iar asocierea lor cu agenți imunosupresivi permit obținerea unui efect terapeutic mai bun, reducându-se de asemenea și dependența față de CS [2]. Relatăm și discutăm cazul unei paciente în vârstă de 42 de ani cu diagnosticul de Pemfigus vulgar din 2018 confirmat anatomo-patologic, aflate sub terapia de specialitate cu Medrol 8 mg/zi, medicația asociată corticoterapiei și Imuran (Azatioprină) 150 mg/zi, ce se prezintă pentru reevaluare clinico-biologică și conduita terapeutică de specialitate în contextul persistenței erupției buloase.*

**Cuvinte cheie:** pemfigus vulgar, acantoliză, corticoterapie, Azatioprină, imunosupresor.

Intrat în redacție: 12.11.2020

Acceptat: 9.12.2020

#### Summary

*Pemphigus vulgaris (PV) is a potentially fatal, autoimmune disease, with intraepithelial localization, characterized clinically by flaccid blisters and erosions of the skin and mucous membranes, and histologically by acantholysis. The main goal in the treatment of PV is to control the disease, prevent relapses and avoid side effects associated with prolonged use of systemic corticosteroids (SC) and immunosuppressive agents [1]. To date, SC remain the gold standard and the first therapeutic option in PV, and their association with immunosuppressive agents allows to obtain a better therapeutic effect, also reducing dependence on SC [2]. We report and discuss the case of a female patient aged 42 years with the diagnosis of Pemphigus vulgaris since 2018, confirmed pathologically, under specialized therapy with Medrol 8 mg/day, medication associated with corticotherapy and Imuran (Azathioprine) 150 mg/day, who comes for clinical and biological re-evaluation and specialized therapeutic conduct in the context of persistent bullous eruption.*

**Keywords:** pemphigus vulgaris, acantholysis, corticotherapy, azathioprine, immunosuppressant.

Received: 12.11.2020

Accepted: 9.12.2020

\* Clinica Dermatologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" Iași.  
Dermatological Clinic of the County Emergency Clinical Hospital "St. Spiridon" Iași.

\*\* Disciplina Dermatologie, U.M.F. „Grigore T. Popa”, Iași.  
Discipline of Dermatology, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iași.

## Introducere

Termenul de pemfigus provine din grecescul "pemphix", însemnând vezicule sau bule și descrie un grup de boli cronice autoimune ce afectează suprafața cutanată și membrana mucoaselor. PV reprezintă forma cea mai gravă și cea mai des întâlnită, ce survine la subiecții cu vârsta cuprinsă între 40-60 de ani, interesând ambele sexe. Se caracterizează histologic prin formarea de vezicule intraepidermice, datorită pierderii aderenței celulare dintre keratinocite și imunopatologic prin formarea in vivo de autoanticorpi circulanți de tip IgG direcționați către suprafața celulară a keratinocitelor. Acești autoanticorpi de tip IgG (cu predominanța IgG1 și IgG4) sunt responsabili de producerea acantolizei, fiind îndreptați spre desmogleina 3, desmogleina 1 și plakoglobina, care reprezintă antigenele ținta. În declanșarea bolii joacă rol o serie de factori cum ar fi: expunere la UV, arsuri, radiații ionizante, infecții, predispoziția genetică, unele medicamente (captopril, penicilamină, penicilină, rifampicină, etc.) [2, 3].

Leziunile debutează uzual la nivelul mucoasei orale prin eroziuni post-buloase dureroase cu tendința slabă de vindecare, precedând cele cutanate cu mai multe luni. Pot interesa oricare parte a mucoasei orale, cu posibilă extindere spre faringe; de asemenea, pot fi afectate și alte mucoase (esofagiană, laringiană, oculară, nazală, genitourinară, anală). Leziunile cutanate se exprimă prin erupție buloasă monomorfă, constituind din bule mici, flasce, ce apar pe pielea normală, cu tendința la extindere periferică, cu semnul Nicolsky pozitiv, care ulterior se rup, lăsând eroziuni dureroase, acoperite de cruste, iar vindecarea se asociază cu hiperpigmentare post-inflamatorie [4].

Aspectele clinice prezentate, biopsia tegumentului și mucoaselor (citodiagnostic Tzanck, examen histopatologic), imunofluorescența directă și identificarea de autoanticorpi circulanți susțin diagnosticul pozitiv [5].

## Prezentare de caz

Relatăm cazul unei paciente în vârstă de 42 de ani cu APP cardiovasculare (Hipertensiunea arterială secundară, Insuficiența venoasă cronică Clasa C3 CEAP), endocrinologice (Sindrom

## Introduction

The term pemphigus comes from the Greek "pemphix", meaning blisters or bullae, and describes a group of chronic autoimmune diseases that affect the skin surface and mucous membrane. PV is the most serious and common form, which occurs in subjects aged 40-60 years, involving both sexes. It is characterized histologically by the formation of intraepidermal vesicles, due to the loss of cell adhesion between keratinocytes, and immunopathologically by the formation in vivo of circulating IgG autoantibodies directed to the cell surface of keratinocytes. These IgG autoantibodies (predominantly IgG1 and IgG4) are responsible for the production of acantholysis, being directed to desmoglein 3, desmoglein 1 and plakoglobin, which are the target antigens. Several factors play a role in triggering the disease, such as: UV exposure, burns, ionizing radiation, infections, genetic predisposition, some drugs (captopril, penicillamine, penicillin, rifampicin, etc.) [2, 3].

Lesions usually begin in the oral mucosa by painful post-bullous erosions with a weak tendency to heal, preceding the skin lesions by several months. They may involve any part of the oral mucosa, with possible extension to the pharynx; other mucous membranes (esophageal, laryngeal, ocular, nasal, genitourinary, anal) may also be affected. The skin lesions are expressed by monomorphic bullous rash, consisting of small, flaccid blisters that appear on normal skin, with a tendency to peripheral extension, with a positive Nicolsky's sign, which subsequently rupture, leaving painful erosions, covered with crusts, and healing is associated with post-inflammatory hyperpigmentation [4].

The clinical aspects presented, biopsy of the skin and mucous membranes (Tzanck cytodagnosis, histopathological examination), direct immunofluorescence and identification of circulating autoantibodies support the positive diagnosis [5].

## Case presentation

We report the case of a 42-year-old female patient with personal pathologic antecedents of cardiovascular nature (Secondary hypertension, Chronic venous insufficiency Class C3 CEAP),

Cushing iatrogen) cunoscută Clinicii de Dermatologie Iași cu diagnosticul de Pemfigus vulgar din 2018 confirmat anatomo-patologic, aflate sub tratamentul de specialitate cu Medrol 8 mg/zi, medicația asociată corticoterapiei și Imuran 150 mg/zi, ce se prezintă pentru re-evaluare clinico-biologică și conduita terapeutică de specialitate în contextul prezenței și persistenței erupției buloase. Debutul bolii a fost în ianuarie 2018, fiind internată în Spitalul Județean din Botoșani, urmând corticoterapie în doze mari (inițial Prednison 100 mg/zi, timp de 3 săptămâni, ulterior Medrol 64 mg/zi, scăzându-se treptat doza) cu evoluția parțial favorabilă a bolii, motiv pentru care a fost readresată Clinicii noastre pentru stabilirea conduitei terapeutice ulterioare.

**Examenul clinic actual** relevă prezența unor eroziuni post-buloase, bine delimitate, cu contur regulat, forma rotund-ovalară, eritematoase, acoperite de cruste sero-hematice aderente, dureroase, pe alocuri prezentând bule mici, flasce, cu conținut sero-citrin, cu semnul Nicolsky pozitiv, dispuse pe fațes, trunchi și membre (fig. 1, fig. 2); eroziuni bine delimitate, rotund-

endocrinological nature (Iatrogenic Cushing Syndrome) known to the Iași Dermatology Clinic with the diagnosis of Pemphigus vulgaris ever since 2018, confirmed anatomically and pathologically, found under specialized treatment with Medrol 8 mg/day, medication associated with corticotherapy and Imuran 150 mg/day, who comes for clinical and biological re-evaluation and specialized therapeutic conduct in the context of the presence and persistence of the bullous rash. The onset of the disease was in January 2018, the patient being hospitalized in the County Hospital of Botoșani, where she received high-dose corticosteroid therapy (initially Prednisone 100 mg/day for 3 weeks, then Medrol 64 mg/day, gradually decreasing the dose) with partial favourable evolution of the disease, which is why she was redirected to our Clinic for the determining of the further therapeutic conduct.

**The current clinical examination** reveals the presence of well-defined post-bullous erosions, with regular contour, round-oval shape, erythematous nature, covered with adherent, painful sero-hematous crusts, sometimes presenting small, flaccid blisters, with serous citrine content,



Figura 1 și Figura 2. Aspectul clinic al leziunilor la internare (ian. 2020)  
Figure 1 and Figure 2. Clinical appearance of hospitalization lesions (Jan. 2020)



*Figura 3 și Figura 4. Aspectul clinic al leziunilor pe parcursul internării (februarie 2020)*  
*Figure 3 and Figure 4. Clinical appearance of lesions during hospitalization (February 2020)*



*Figura 5 și Figura 6. Aspectul clinic al leziunilor pe parcursul internării (martie 2020)*  
*Figure 5 and Figure 6. Clinical appearance of lesions during hospitalization (March 2020)*



Figura 7 și Figura 8. Aspectul clinic al leziunilor la externare (aprilie 2020)  
 Figure 7 și Figure 8. Clinical appearance of discharge lesions (April 2020)

ovalare, acoperite de depozite albicioase, dure-roase, localizate la nivelul mucoasei jugale; aspectul Cushingoid (obezitate centripetă/vergeturi roșii-violacee/facies pletoric, "în luna plină"/fragilitate cutanată, teleangiectazii).

**Investigațiile paraclinice** decelează: sindrom inflamator, anemia normocromă normocitară; glicemia, funcția renală și hepatică în limite normale; sumar de urină patologic, urocultura fiind negativă. La examenul bacteriologic din secreții la nivelul eroziunilor se identifică pe parcursul internării suprainfecția cu diferiți agenți patogeni: inițial cu *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, ulterior cu *Pseudomonas Aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae*. Investigațiile paraclinice și examene histopatologice susțin diagnosticul pozitiv.

Dat fiind faptul că pacienta are aspect Cushingoid și urmează tratament corticoterapic sistemic timp de 2 ani (din 2018), s-a efectuat consult Endocrinologic și profilul următorilor hormoni: ACTH, TSH, FT4, FT3, cortizol, toate cu valori normale.

Pe parcursul spitalizării pacienta a prezentat multiple puseuri de leziuni buloase noi dispuse la nivelul trunchiului și membrilor. De asemenea, a dezvoltat eroziuni post-buloase la nivelul urechii externe bilaterale și palpebrale

with positive Nicolsky's sign, located on facies, trunk and limbs (Fig.1, Fig.2); well-defined, round-oval erosions, covered by whitish, painful deposits, located at the level of the jugal mucosa; Cushingoid appearance (centripetal obesity/red-purple stretch marks/plethoric facies, "in the full moon"/skin fragility, telangiectasias). Paraclinical investigations reveal: inflammatory syndrome, normocytic normochromic anaemia; blood glucose, kidney and liver function within normal limits; pathological urine test, urine culture being negative. At the bacteriological examination of the secretions at the level of erosions, overinfection with different pathogens is identified during hospitalization: initially with *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, later with *Pseudomonas Aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*.

**Paraclinical investigations** and histopathological examinations support the positive diagnosis.

Given the fact that the patient has a Cushingoid appearance and has been following systemic corticosteroid treatment for 2 years (since 2018), an Endocrinological examination and the profile of the following hormones have been performed: ACTH, TSH, FT4, FT3, cortisol, all with normal values. During hospitalization, the patient presented multiple bursts of new

drept, motiv pentru care s-a efectuat consult de Otorinolaringologie și Oftalmologie, ce recomandă instilații auriculare cu antibiotice și dexametazonă, iar la nivel ocular – picături lubrificate, Tobradex unguent la nivel conjunctival și aplicarea de cremă cu dermatocorticoid cu potență mică la nivel palpebral.

Pe parcursul internării pacienta a urmat tratamentul sistemic cu antihistaminice, venotonice, venotrofile, vitaminoterapie, medicația patologiilor asociate (antihipertensive). S-a inițiat tratamentul cu antibiotice conform antibiogramei inițial cu Ciprofloxacina per os 500 mgx2/zi, timp de 10 zile, ulterior cu Ampicilina per os 1 gx3/zi, timp de 10 zile.

În ceea ce privește tratamentul patogenetic, s-a decis înlocuirea de Imuran cu Endoxan (Ciclofosfamidă) inițial 100 mg/zi, ulterior 150 mg/zi, dar dat fiind manifestărilor nefrologice (hematuria macroscopică, sumar de urină patologic) și sindromului febril s-a decis sistarea ultimului și creșterea dozelor de Medrol la 32 mg/zi, în asociere cu pulsterapie cu Imunoglobulina intravenos 5% - 4 cure la interval de 7 zile. S-au efectuat 2 cure de Metilprednisolon 250 mg i.v. a câte 10 zile, 2 cure cu Hidrocortizon Hemisuccinat 200 mg i.v. a câte 7 zile. Topic, s-au aplicat sicative, epitelizante cu antibiotice conform antibiogramei la nivelul eroziunilor post-buloase, creme cu dermatocorticoizi la nivelul leziunilor eritematoase, creme cu agent antimicotic la nivelul pliurilor; dat fiind afectării suprafetei întinse a tegumentelor s-au încercat pansamente cu Atrauman, Hydroclean Advance pentru accelerarea epitelizării.

Tratamentul sistemic și topic instituite au fost asociate cu evoluția ondulantă a bolii, cu perioade de alterarea importantă a stării generale a pacientei, dar, în urma tuturor gesturilor terapeutice, a fost remarcată evoluția lent favorabilă a bolii.

## Discuții și concluzii

Pemfigusul vulgar reprezintă o dermatoză cu evoluție cronică recidivantă, fără tendință la vindecare spontană. Evoluția și prognosticul bolii rămân rezervate, dar pot varia de la pacient la pacient. Netratată, afecțiunea evoluează în puseuri succesive de gravitate crescândă, ducând

bullous lesions located on the trunk and limbs. She also developed post-bullous erosions on both outer ears and on the right eyelid, which is why she was referred to Otorhinolaryngology and Ophthalmology, which recommended ear instillations with antibiotics and dexamethasone, and at the eye level - lubricated drops, Tobradex ointment at the conjunctival level, and application of low potency dermatocorticoid cream on the eyelid.

During hospitalization, the patient followed the systemic treatment with antihistamines, venotonic drugs, venotropic drugs, vitamin therapy, medication for associated pathologies (antihypertensives). Antibiotic treatment was initiated according to the antibiogram, initially with Ciprofloxacin per os 500 mgx2/day for 10 days, then with Ampicillin per os 1 gx3/day for 10 days.

Regarding the pathogenic treatment, it was decided to replace Imuran with Endoxan (Cyclophosphamide) initially 100 mg/day, later 150 mg/day, but given the renal manifestations (macroscopic haematuria, pathological urine test) and the febrile syndrome, it was decided to stop the latter and increase the dose of Medrol to 32 mg/day in combination with pulse therapy with 5% intravenous immunoglobulin - 4 courses every 7 days. There were 2 courses of Methylprednisolone 250 mg i.v. 10 days each, 2 courses with Hydrocortisone Hemisuccinate 200 mg i.v. of 7 days each. Topically, the following were applied: dryers, re-epithelialization drugs with antibiotics according to the antibiogram at the level of post-bullous erosions, creams with dermatocorticoids at the level of erythematous lesions, creams with antifungal agent at the level of the folds; given the damage to a large surface of the skin, dressings were tried with Atrauman, Hydroclean Advance to accelerate epithelialization.

The established systemic and topical treatments were associated with the undulating evolution of the disease, with periods of significant alteration of the general condition of the patient, but, after all therapeutic gestures, a slow favourable evolution of the disease was noticed.

## Discussions and conclusions

Pemphigus vulgaris is a chronic recurrent dermatosis with no tendency to spontaneous

la exitus în 6 luni până la 2 ani, datorită complicațiilor infecțioase, hematologice, dezechilibrelor hidroelectrolitice și proteice, cașectice, metabolice, neoplazice ș.a [6]. Utilizarea corticoterapiei și a imunosupresoarelor în managementul PV a schimbat considerabil evoluția bolii: prognosticul depinde în primul rând de răspunsul pacientului la corticoterapie și de complicațiile legate de administrarea îndelungată a acesteia [7].

Corticosteroidii sistemici (CS) ca Prednison/prednisolon rămân terapia de elecție, de prima linie în managementul pemfigusului vulgar. Înainte de a fi disponibilă terapia imunosupresivă adjuvantă, s-au utilizat doze inițiale foarte mari de Prednison ( $> 2,0$  mg/kg), asociate cu morbiditate semnificativă. Actual, doza recomandată de ghidurile de specialitate este de 1,5 mg/kg zilnic, timp de 2-3 săptămâni. La pacienții fără răspuns, o fragmentare zilnică a medicației în 2-3 prize, poate fi utilă. Odată controlată activitatea bolii se recurge la doza minimă eficientă de Prednison (5-10 mg/zi). Cu toate acestea, mulți pacienți răspund favorabil la doză unică de 0,5-1 mg/kg/zi în special, dacă se asociază terapie adjuvantă imunosupresivă [3, 8].

CS administrați în puls-terapie (Metilprednisolon 15-20 mg/kg corp/zi, timp de 3 zile) poate fi folosită pentru obținerea mai rapidă și eficientă a controlului bolii [2]. Studii de specialitate au demonstrat că această opțiune de tratament nu pare să aibă un beneficiu față de tratamentul convențional de primă linie cu administrare de Prednison/prednisolon per os asociați cu adjuvanți imunosupresivi. Puls-terapia cu CS trebuie rezervată pacienților cu forme severe și refractare de boală [9, 10].

Terapia cu imunosupresive/imunomodulatoare reprezintă o terapie adjuvantă corticoterapiei utilizată pentru scăderea treptată a dozelor de corticosteroizi și pentru a minimiza efectele adverse ale acestora. Ca medicamente adjuvante corticoterapiei sunt folosite următoarele:

- Imunosupresivele: Azatioprină (100-150 mg/zi), Micofenolat de mofetil (2-3 g/zi), Ciclofosamidă (100-200 mg/zi), Metotrexat (25-50 mg/săptămână), Ciclosporină (6 mg/kg corp/zi), Clorambucil (4 mg/zi). În formele active și extensive ale bolii se asociază CS cu

healing. The course and prognosis of the disease remain uncertain, but may vary from patient to patient. Untreated, the disease evolves into successive outbreaks of increasing severity, leading to exitus in 6 months to 2 years, due to infectious, haematological complications, hydroelectrolytic and protein, cachectic, metabolic, neoplastic imbalances, etc. [6]. The use of corticosteroid therapy and immunosuppressants in the management of PV has considerably changed the evolution of the disease: the prognosis depends primarily on the patient's response to corticosteroid therapy and the complications associated with its long-term administration [7].

Systemic corticosteroids (SC) such as Prednisone/prednisolone remain the first-line therapy of choice in the management of pemphigus vulgaris. Prior to the availability of adjuvant immunosuppressive therapy, very high initial doses of Prednisone ( $> 2.0$  mg / kg) were associated with significant morbidity.

Currently, the recommended dose by specialist guides is 1.5 mg/kg daily for 2-3 weeks. In unresponsive patients, a daily fragmentation of the medication into 2-3 doses may be helpful. Once the disease activity is controlled, the minimum effective dose of Prednisone (5-10 mg/day) is used. However, many patients respond favourably to a single dose of 0.5-1 mg/kg body-weight/day, especially if combined with adjuvant immunosuppressive therapy [3, 8].

SC administered in pulse therapy (Methylprednisolone 15-20 mg/kg body-weight/day, for 3 days) can be used for a faster and more effective control of the disease [2]. Specialist studies have shown that this treatment option does not appear to have a benefit over conventional first-line treatment with oral administration of Prednisone/prednisolone per os in combination with immunosuppressive adjuvants. Pulse therapy with SC should be reserved for patients with severe and refractory forms of the disease [9, 10]. Immunosuppressive/immunomodulatory therapy is an adjuvant corticosteroid therapy used to gradually lower corticosteroid doses and minimize their adverse effects. The following are used as adjuvants in corticosteroid therapy:

- Immunosuppressants: Azathioprine (100-150 mg/day), Mycophenolate mofetil (2-3 g/day), Cyclophosphamide (100-200 mg/day),

imunosupresive (Azatioprină – prima opțiune). După obținerea remisiunii, doza de Prednison se scade treptat. Se recomandă Prednison 40 mg la 2 zile, asociat cu Azatioprina (100-150 mg/zi), ca tratament de întreținere ;

- Plasmafareza - 3 ședințe/săptămână;
- Fotochimioterapia extracorporală – se recomandă pentru formele corticorezistente;
- Imunoadsorbtia – permite eliminarea de autoanticorpi patogeni prin adsorbția pe un ligand, metoda bazată pe principiul cromatografiei de afinitate [2, 8];
- Agenții biologici – Rituximab (MAB-THERA), anticorp monoclonal anti CD20+, acționează pe limfocitele B, precursorii ale plasmocitelor producătoare de anticorpi, astfel determinând scăderea anticorpilor anti-desmogleina tip 3; se administrează intravenos (375 mg/m<sup>2</sup>) o dată/săptămână, timp de 4 săptămâni cu repetarea curei peste 6 luni sau 1g x 2/săptămână, timp de 2 săptămâni [2, 8, 11,12];
- Imunoglobulinele pe cale intravenoasă (IGIV) se administrează în doza de 2 g/kg corp/per cura la interval de 2-5 zile, în total 4 cure, lunar. Efectul lor constă în inhibarea sintezei de imunoglobuline și blocarea producerii de autoanticorpi. Tratamentul trebuie efectuat pe parcursul mai multor zile pentru a evita efectele adverse, cum ar fi cefaleea și greața. Terapia cu IVIG ar putea induce meningita aseptică la pacienții care suferă frecvent de migrene și este contraindicată la cei cu deficit complet de IgA. IGIV au demonstrat eficacitatea sa mai ales în combinație cu corticoterapia și imunosupresivele, în cazul formelor refractare de boala [13, 14, 15].

Terapia topică nu are semnificație terapeutică și evolutivă majoră, ci se aplică doar ca medicația suplimentară (sicative, dezinfectante, epitelizante, corticosteroizi topic/intralezional, antibacteriene, antialgice topice [11].

Methotrexate (25-50 mg/week), Cyclosporine (6 mg/day kg body-weight/day), Chlorambucil (4 mg/day). In the active and extensive forms of the disease, SC is associated with immuno-suppressants (Azathioprine - the first option). After remission, the dose of Prednisone is gradually decreased. Prednisone 40 mg every 2 days, in combination with Azathioprine (100-150 mg/day), is recommended as a maintenance treatment;

- Plasmapheresis - 3 sessions/week;
- Extracorporeal photochemotherapy - recommended for corticosteroid-resistant forms;
- Immunoadsorption - allows the elimination of pathogenic autoantibodies by adsorption on a ligand, method based on the principle of affinity chromatography [2, 8];
- Biological agents - Rituximab (MAB-THERA), anti-CD20+ monoclonal antibody, acts on B lymphocytes, precursors of antibody-producing plasma cells, thus causing a decrease in antidesmoglein 3 antibodies; it is administered intravenously (375mg/m<sup>2</sup>) once/week, for 4 weeks, with the repetition of the cure after 6 months or 1 g x 2/week, for 2 weeks [2, 8, 11,12];
- Intravenous immunoglobulins (IVIG) are administered at a dose of 2 g/kg body-weight/per course every 2-5 days, a total of 4 courses, per month. They inhibit the synthesis of immunoglobulins and block the production of autoantibodies. Treatment should be carried out over several days to avoid side effects such as headache and nausea. IVIG therapy may induce aseptic meningitis in patients with frequent migraines and is contraindicated in those with complete IgA deficiency. IVIG have demonstrated their effectiveness especially in combination with corticosteroids and immunosuppressants, in the case of refractory forms of the disease [13, 14, 15].

Topical therapy has no major therapeutic and evolutionary significance, being applied only as additional medication (dryers, disinfectants, epithelializers, topical/intralesional corticosteroids, antibacterial agents, topical analgesics) [11].



## Bibliografie/Bibliography

1. Ioannides D, Lazaridou E, Rigopoulos D. Pemphigus. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008, 22:1478–1496.
2. Petrescu Z. Dermatologie și infecții sexual-transmisibile. Junimea, 2008, p.241-250.
3. Pătrașcu V. Boli dermatologice și boli sexual-transmisibile. Diagnostic, tratament, editia a-2-a. Editura Sitech, Craiova, 2006, p.214-219.
4. Amagai M. Pemphigus. In: *Dermatology, Fourth Edition*, Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (Eds) et al, Elsevier Limited, 2018. p. 494-509.
5. Vito Di Lernia, Casanova D.M., Goldust M., Ricci C. Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid: Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020 Jul; 10(3): e2020050.
6. Protocole National de diagnostic et de soins les maladies rares. Maladies bulleuses auto-immunes-Pemphigus. Janvier, 2011.
7. M. Saha, B. Bhogal, M.M. Black, D. Cooper, R.W. Vaughan, R.W. Groves, "Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus"; *British Journal of Dermatology*; Volume 170, Issue1, pages116–122, January 2014.
8. Payne AS, Stanley JR. Pemphigus. In: *Fitzpatrick's Dermatology Ninth Edition*, Kang S, Amagai M, Bruckner AL et al (Eds), New York, McGraw-Hill, 2019, p. 909-933.
9. Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol* 2006; 142: 570–576.
10. Toth GG, Westerlaken BO, Eilders M, Laseur M, Jonkman MF, Uges DR. Dexamethasone pharmacokinetics after high-dose oral therapy for pemphigus. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1108–1109.
11. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *JEADV* 2015, 29, 405–414.
12. Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S. Pemphigus. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de reference des maladies bulleuses auto-immunes. Societe Française de Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138: 252–258.
13. Czernik A, Toosi S, Bystryń JC, Grando SA. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. *Autoimmunity* 2012; 45:111–118.
14. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al, Pemphigus Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:595–603.
15. Arnold DF, Burton J, Shine B, et al. An "n-of-1" placebo-controlled crossover trial of intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy in refractory pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2009;160:1098–1102.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Daniela Jugănar  
Clinica Dermatologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sf. Spiridon" Iași  
daniela\_juganaru@yahoo.com

Correspondance address: Daniela Jugănar  
Dermatological Clinic of the County Emergency Clinical Hospital "St. Spiridon" Iași.  
daniela\_juganaru@yahoo.com